

# Физиологические эффекты селективных М<sub>3</sub>-холинолитиков у пациентов с гастроэнтерологической патологией

В.Б. Гриневич, Е.И. Сас, Ю.А. Кравчук, А.И. Орос

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Активное изучение функциональных моторных нарушений обусловлено социальной значимостью этой патологии: раннее формирование у лиц молодого и среднего возраста, снижение качества жизни у данной категории пациентов, что приводит к необходимости не только амбулаторного, но и стационарного лечения, и, наконец, наличие причинно-следственной связи по отношению к развитию морфологических изменений [1, 2]. Таким образом, диагностика и терапия функциональных моторных нарушений может являться эффективной как первичной, так и вторичной профилактикой гастроэнтерологических заболеваний. В связи с этим возможность изучения миграционного моторного комплекса с помощью высокоразрешающей манометрии открывает большие перспективы как в ранней диагностике функциональных нарушений, так и в изучении причин, вызывающих их (рис. 1). Особое внимание уделяется изучению миграционного моторного комплекса в покое, или так называемой базовой активности желудочно-кишечного тракта. В условиях стимуляции (пробный завтрак, либо обычное повседневное питание) на желудочно-кишечный тракт суммарно воздействуют множество систем: центральная и автономная нервные, эндокринная, АПУД-система и т.д., взаимно дублируя друг друга, что закономерно и определяется важностью процесса пищеварения для жизнедеятельности человеческого организма. Таким образом, сбои, возникающие в работе той или иной системы, как правило, компенсируются и на раннем этапе оказываются скрытыми. Изучение миграционного моторного комплекса в покое позволяет выявлять ранние, предшествующие развитию клинически значимых изменений нарушения, что дает возможность проводить анализ значимости этиологических факторов, способствующих развитию функциональных нарушений. В покое у человека имеется базовая моторная активность, отражающая согласованность действий всех органов желудочно-кишечного тракта. Особое внимание уделяется III фазе миграционного моторного комплекса – так называемой стадии возбуждения, предшествующей развитию сокращения (IV фаза). В ходе выполненных мультицентровых исследований DeLoose E. et al. (2012) было установлено, что на развитие, амплитуду и своевременность развития III фазы влияют определенные факторы, значение которых и ранее рассматривалось в этиологии формирования функциональных моторных нарушений (табл. 1). При этом необходимо отметить различный вклад факторов в развитие нарушений антральной, дуоденальной и кишечной фаз. Также было отмечено закономерное взаимное влияние моторных комплексов друг на друга, что определяет согласованность работы желудочно-кишечного тракта. При этом наибольшее влияние как на антральную, так и на дуоденальную III фазу ММК оказывает микробно-тканевой комплекс кишечника (рис. 2). Влияние, оказываемое им, дублируется автономной вегетативной нервной системой, АПУД-системой, а также путем регуляции энтерогепатической циркуляции желчных кислот и поддержанием постоянства pH кишечного содержимого (рис. 2). Так, уровень желчных кислот в тонкой кишке стимулирует ак-

тивность АПУД-системы кишечника. В свою очередь длительная стрессорная ситуация, приводящая к истощению симпатoadrenalовой системы и снижению уровня кортизола, отрицательно влияет на гепато-энтеральную циркуляцию желчных кислот. Так, в эксперименте на животных было установлено, что в фазе стресса – истощения у мышей резко повышается литогенность желчи посредством влияния на гепатоэнтеральную циркуляцию желчных кислот глюкокортикоидных ядерных рецепторов (рис. 3). Таким образом, на стадии формирования функциональных моторных нарушений мы уже наблюдаем воздействие сразу нескольких факторов: действие вегетативной нервной системы, стрессорные воздействия (реализуемые как через ЦНС, так и метаболическими путями), которые реализуются впоследствии изменением реологии желчи, и гормональная активность жировой ткани (в случае избыточной массы тела, либо паратрофий) [5, 6].

Следующий механизм, который необходимо рассмотреть: изменение кишечного pH. Как мы видим из предложенной DeLoose E. схемы, закисление кишечного содержимого опосредованно через АПУД системы кишечника приводит к развитию спазма в верхних этажах желудочно-кишечного тракта. Реакция имеет защитный характер с целью предупреждения дальнейшего закисления кишечной среды. Однако она требует также своего разрешения: включения в комплексную терапию секретолитического средства.

Отдельно необходимо остановиться на влиянии на моторную активность ЖКТ опиоидной системы. С одной стороны, известно противовоспалительное действие опиоидов [7, 8]. В местах воспаления выявляется повышенная экспрессия k-рецепторов на нервных окончаниях. Опиоиды, стимулирующие k-рецепторы, обладают выраженной противовоспалительной активностью за счет подавления экспрессии молекул адгезии, высвобождения провоспалительных цитокинов и подавления активности клеток – участников воспаления. С другой стороны, при стимуляции опиоидных рецепторов пропульсивная активность желудка снижается, а тону антрального отдела, привратника и начальной части двенадцатиперстной кишки повышается, что способствует снижению скорости эвакуации содержимого желудка [9].

Экспериментальные данные показали подавляющее действие опиоидной системы на панкреатическую секрецию и секрецию соляной кислоты. Стимуляция опиоидных рецепторов всех трех типов сопровождается угнетением пропульсивных сокращений тонкой и толстой кишки. Угнетение пропульсивных сокращений нередко сопровождается нарастанием выраженности сегментарных сокращений, что может объясняться нарушением высвобождения оксида азота из нервных окончаний тормозных нейронов.

Эти изменения перистальтики сопровождаются существенным удлинением времени пассажа содержимого кишечника и, соответственно, степени абсорбции воды. Таким образом, опиоидная система кишечника может активно использоваться в лечении функциональных расстройств, сопровождающихся бо-

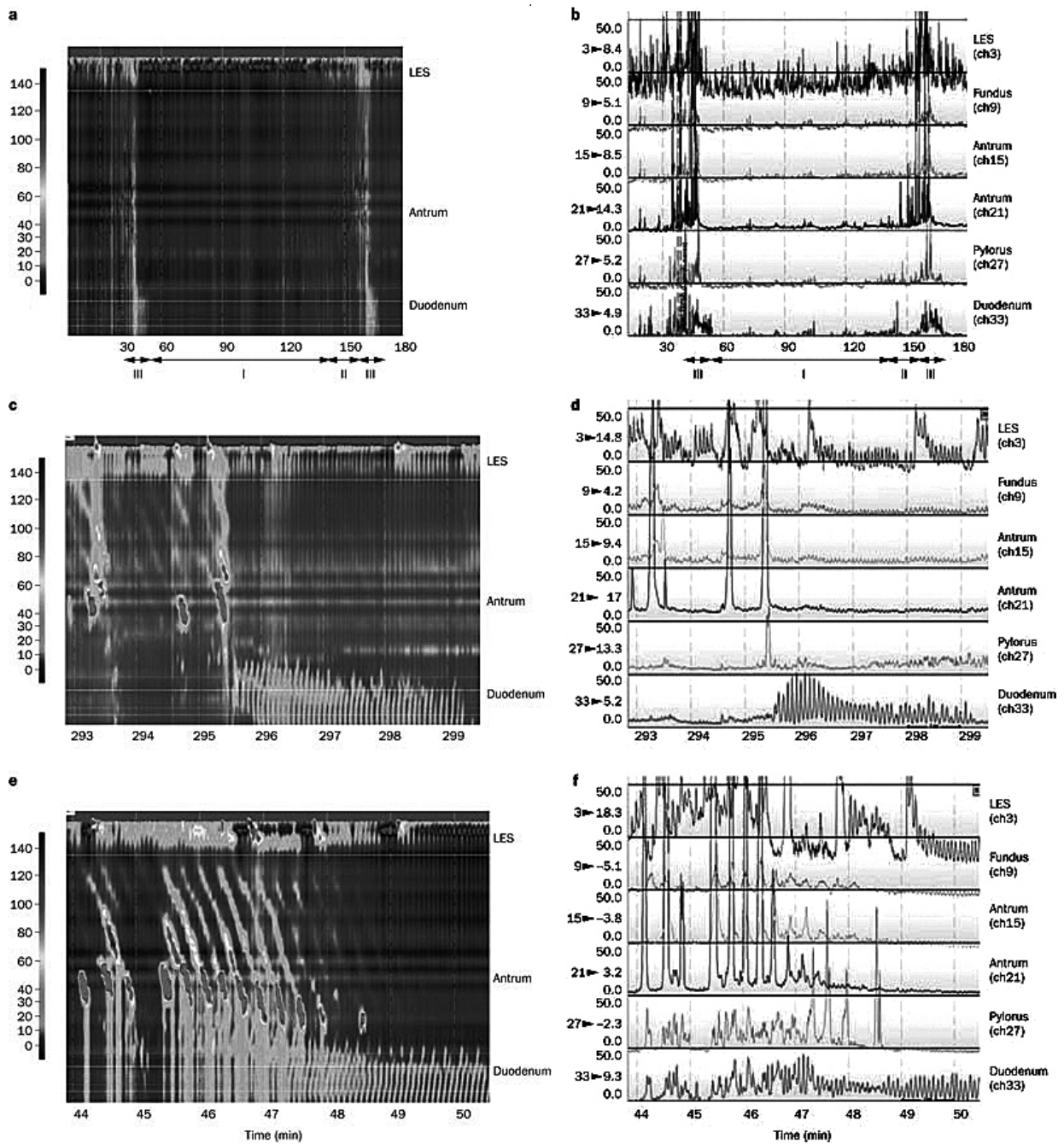


Рис. 1. Запись манометрии ММК в высоком разрешении (DeLoose E. et al., 2012).

лю. В то же время ведется активный поиск новых лекарственных средств, в том числе и комбинированных, у которых будет минимизировано их побочное действие на моторику.

Отдельного внимания заслуживает рассмотрение проблемы избыточной массы тела, поскольку уже доказана ее связь как с функциональными нарушениями, так и с развитием впоследствии онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта. Тогда вопрос эффективного лечения функциональных моторных нарушений переходит из плоскости нивелирования кинетических расстройств в задачу по комплексной терапии как моторных, так и метаболических нарушений, часть из которых инициируется гормонально активной жировой тканью (табл. 1). В связи с этим неотъемлемым звеном в терапии функциональных моторных нарушений желудочно-кишечного тракта является использование спазмолитических препаратов

с целью разрешения возникающих гиперкинетических расстройств. Препаратом выбора в данном случае следует рассматривать гиосцина бутилбромид («Бускопан®»). Обладая селективным М<sub>3</sub>-холинолитическим эффектом, гиосцина бутилбромид при приеме внутрь связывается с мускариновыми рецепторами, расположенными на висцеральных гладких мышцах ЖКТ, препятствуя взаимодействию с ними медиатора ацетилхолина. Таким образом, работая на первом этапе развития спазма (активация М-холинорецепторов мышечного волокна), бускопан оказывает быстрое спазмолитическое действие, что и обуславливает быстрое наступление клинического эффекта. Таким образом, это приводит к быстрому разрыву патологического круга: ЦНС – повышение двигательной и секреторной активности желудочно-кишечного тракта – спазм – болевая афферентация – ЦНС. При этом препарат не

Таблица 1. Действие гастроинтестинальных гормонов, нейромедиаторов и некоторых лекарственных средств на ММК (по данным Deloosse E. et al., 2012)

Мотилин	Индукцирует III фазу ММК гастритического происхождения
Атропин	Ингибирует III фазу ММК гастритического происхождения
Грелин	Индукцирует III фазу ММК гастритического происхождения
Соматостатин	Ингибирует III фазу ММК гастритического и дуоденального происхождения
Панкреатический полипептид	Ремодулирует III фазу ММК дуоденального происхождения на глоточную
Инсулин	Не исследовался у людей
Серотонин	Управление и ремодуляция с изменением скорости и миграции III фазы ММК
Холецистокинин	Стимуляция моторной активности, нарушение ММК тонкой кишки
Макролиды	В низких дозах (40 мг) индуцируют III фазу ММК гастритического происхождения, в высоких (200 мг) индуцируют дуоденальную III фазу ММК
Пароксетин, цитопролам	Ремодулирует III фазу ММК интестинального происхождения, ремодулирует II фазу ММК интестинального и глоточного происхождения
Ксенин	Ингибирует III фазу ММК дуоденального происхождения

оказывает прямого анагетического воздействия, что принципиально важно при параллельном проведении дифференциального поиска. Низкое всасывание из ЖКТ предопределяет отсутствие побочных нейротропных и системных антихолинергических эффектов (даже в дозах, превышающих лечебную, – 600 мг) [9, 10]. В то же время наличие секретолитического эффекта позволяет ему влиять на секретинный и гастриновый механизмы регуляции функциональной активности желудочно-кишечного тракта. Не менее важным является способность гиосцина бутилбромида опосредованно через  $M_3$ -холинорецепторы регулировать секрецию инсулина, оказывая положительное метаболическое воздействие, которое нашло в последние годы дополнительные подтверждения [11, 12]. Кроме того было установлено, что блокада  $M_3$ -холинорецепторов у мышей может защитить от метаболических нарушений, связанных с развитием различных видов экспериментально индуцированного ожирения. Во всех проводимых исследованиях блокада  $M_3$ -рецепторов значительно уменьшает нарушения гомеостаза глюкозы и чувствительность к инсулину у экспериментальных животных на фоне развития ожирения. Таким образом,  $M_3$ -рецепторы могут представлять собой потенциальную мишень для фармакологического лечения ожирения и связанных с ним нарушений обмена веществ. Такое предположение было высказано Dinesh Gautam [13, 14].

Также было сделано предположение, что селективная блокада  $M_3$ -холинорецепторов имеет двойной механизм: с одной стороны, воздействие непосредственно на автономную нервную систему, с другой стороны, посредством влияния на  $M_3$ -рецепторы гладкомышечных клеток сосудов и регуляции кровоснабжения островков Лангерганса. Выявленные в результате проводимых исследований  $M_3$ -холинорецепторы на макрофагах позволили в настоящее время рассмотреть возможные механизмы модуляции системной воспалительной реакции, что имеет принципиальное значение как регуляция развивающейся в ответ на цитокиновую агрессию инсулинорезистентности [16, 17]. Крайне важно в связи с этим формирование так называемого метаболического круга в ответ на стрессовую реакцию (Fu S. et al., 2012): находящиеся в верхней части нарушения нейроэндокринного характера при сопутствующих нарушениях микробиоты (формирующих системную воспалительную реакцию) и диетических нарушениях приводят как к митохондриальной дисфункции (энергетика клетки), так и к «стрессу эндоплазматического ретикулума» (дезорганизация синтетической функции клетки). Таким образом, мы можем совершенно по-другому посмотреть на формирование функ-

циональных моторных расстройств с вовлечением субклеточных механизмов, а значит, искать новые подходы к терапии данной патологии, основанные на нивелировании моторных и метаболических нарушений с вовлечением базовых физиологических механизмов.

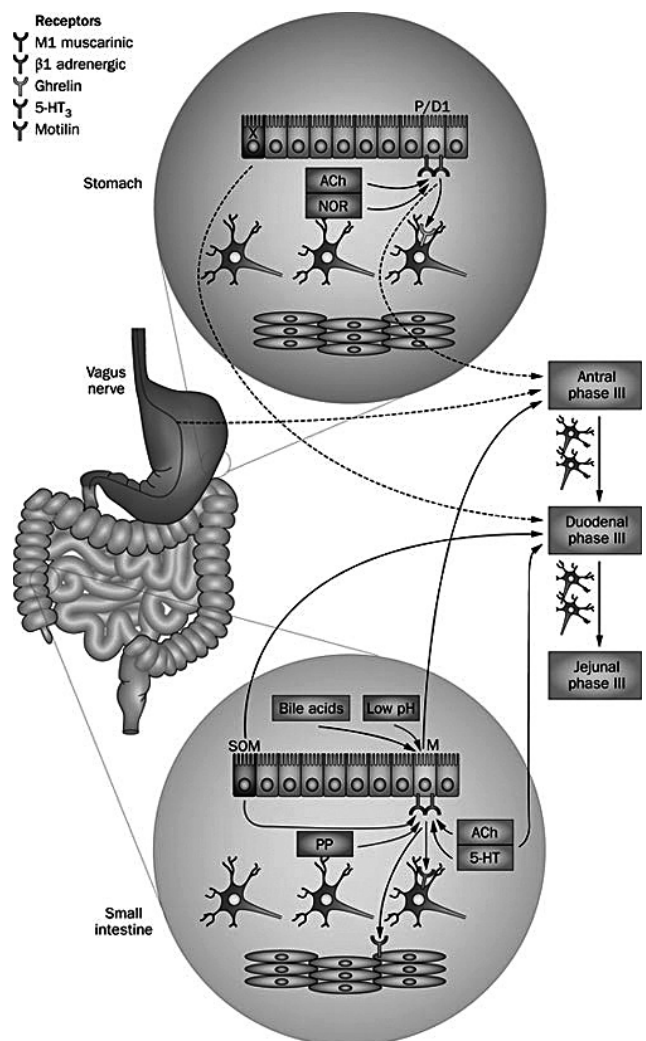


Рис. 2. Механизмы, участвующие в регуляции ММК (Deloosse E. et al., 2012).

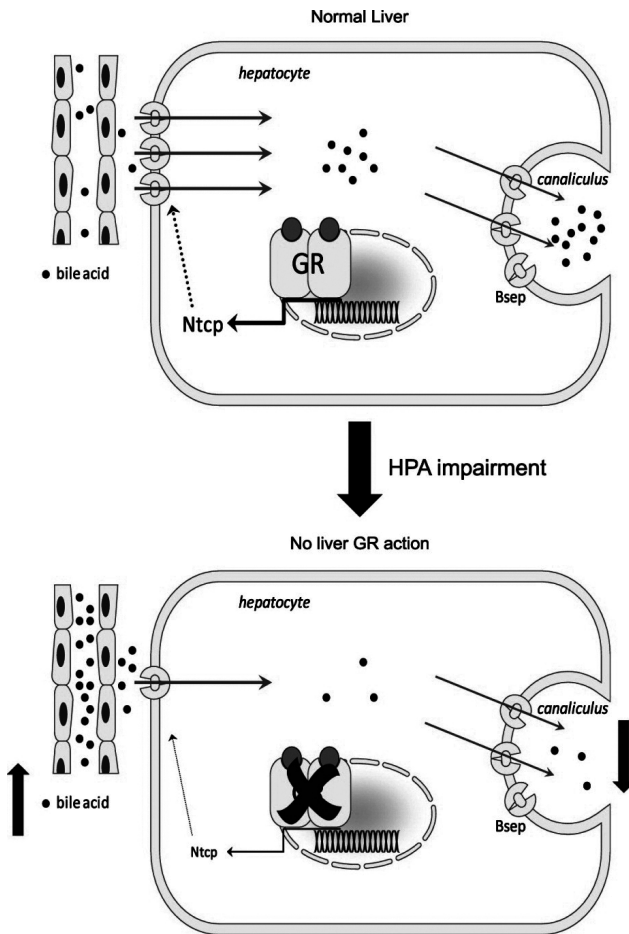


Рис. 3. Связь гепатоэнтеральной циркуляции желчных кислот с уровнем кортизола, взаимодействующего с ядерным глюкокортикоидным рецептором (на втором рисунке мыши в фазе стресса – истощения, с дефицитом кортизола и снижением обратной абсорбции и секреции желчных кислот).

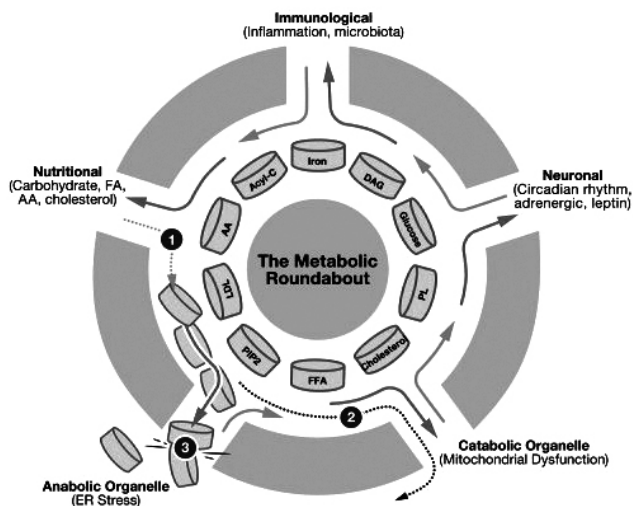


Рис. 4. Метаболический круг формирования функциональных расстройств на фоне стресса (Fu S. et al., 2012).

**Вывод**

Рассмотрение механизмов формирования функциональных моторных расстройств привело нас к заключению о многоуровневом вовлечении в процесс метаболических, гормональных неврогенных нарушений, которые обуславливают не

только резистентность к терапии, но и прогредиентность течения заболевания. Таким образом, подходы к терапии должны включать препараты со спазмолитической, секретолитической активностью, положительно влияющие на метаболический и гормональный баланс и микробно-тканевой комплекс кишечника. Сочетание в себе сразу нескольких эффектов (спазмолитического, секретолитического и метаболического) позволяет рассматривать селективный M<sub>3</sub>-холинолитик гиосцина бутилбромид как перспективный препарат в терапии функциональных моторных нарушений.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Flegal K.M., Carroll M.D., Ogden C.L. et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008 // JAMA. – 2010. – Vol. 303. – P. 235–241.
2. Wilson P.W., D’Agostino R.B., Sullivan L. et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience // Arch. Intern. Med. – 2002. – Vol. 162. – P. 1867–1872.
3. Ogden C.L., Yanovski S.Z., Carroll M.D. et al. The epidemiology of obesity // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 132. – P. 2087–2102.
4. Van Geenen E.J. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is related to nonalcoholic fatty pancreas disease // Pancreas. – 2010. – Vol. 39. – P. 1185–1190.
5. Jindal R.D., Keshavan M.S. Critical role of M3 muscarinic receptor in insulin secretion. Implications for psychopharmacology // J. Clin. Psychopharmacol. – 2007. – Vol. 26, No. 5. – P. 449–450.
6. Gilon P., Henquin J.C. Mechanisms and physiological significance of the cholinergic control to pancreatic beta-cell function // Endocr. Rev. – 2011. – Vol. 22, No. 5. – P. 565–604.
7. Bileviciute-Ljungar I., Saxne T., Spetea M. Anti-inflammatory effects of contralateral administration of the k-opioid agonist U-50,488H in rats with unilaterally induced adjuvant arthritis // Rheumatology. – 2006. – Vol. 45, No. 3. – P. 295–302.
8. Smits M.M., van Geenen E.J.M. The clinical significance of pancreatic steatosis // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – Vol. 8. – P. 169–177.
9. Kromer W., Schmidt H. Opioids modulate intestinal peristalsis at a site of action additional to that modulating acetylcholine release // Pharmacology. – 1982. – Vol. 223, No. 1. – P. 271–274.
10. Gautam D., Jeon J., Starost M.F. et al. Neuronal M3 muscarinic acetylcholine receptors are essential for somatotroph proliferation and normal somatic growth // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2009. – Vol. 106, No. 15. – P. 6398–6403.
11. Tytgat G.N. Hyoscine butylbromide – a review on its parenteral use in acute abdominal spasm and as an aid in abdominal diagnostic and therapeutic procedures // Curr. Med. Res. Opin. – 2008.
12. Renuka T.R., Robinson R., Paulose C.S. Increased insulin secretion by muscarinic M<sub>1</sub> and M<sub>3</sub> receptor function from rat pancreatic islets in vitro // Neurochem Res. – 2006. – Vol. 31. – P. 313–320.
13. Renuka T.R., Savitha B., Paulose C.S. Muscarinic M<sub>1</sub> and M<sub>3</sub> receptor binding alterations in pancreas during pancreatic regeneration of young rats // Endocrine research. – 2005. – Vol. 31, No. 4. – P. 259–270.
14. Renuka T.R., Das V. Ani, Paulose C.S. Alterations in the muscarinic M<sub>1</sub> and M<sub>3</sub> receptor gene expression in the brain stem during pancreatic regeneration and insulin secretion in weanling rats // Life sciences. – 2004. – Vol. 75, No. 19. – P. 2269–2280.
15. Rodriguez-Diaz R., Abdulreda M.H., Formoso A.L. et al. Innervation patterns of autonomic axons in the human endocrine pancreas // Cell. Metab. – 2011. – Vol. 14, No. 1. – P. 45–54.
16. Гривевич В.Б., Сас Е.И., Карев Ф.А. и др. Метаболические эффекты селективного М-холинолитика (гиосцина бутилбромида) у больных с хроническим панкреатитом // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2010. – № 10. – С. 2–7.
17. Гривевич В.Б., Ласый В.П., Сас Е.И. и др. Метаболический синдром у больных с заболеваниями органов пищеварения: значение для теории и практики // Росс. кардиол. журн. – 2003. – № 1. – С. 74–80.